

No title available**Publication number:** FR2118987**Publication date:** 1972-08-04**Inventor:****Applicant:** SUMITOMO CHEMICAL CO**Classification:**

- international: C07C231/22; A61K9/00; A61K9/14; C07C67/00;
C07C231/00; C07C233/18; A61K9/00; A61K9/14;
C07C67/00; C07C231/00; C07C233/00; (IPC1-7):
A61K21/00; C07C103/00

- European: A61K9/00Z6; A61K9/14

Application number: FR19710045996 19711221**Priority number(s):** JP19700117195 19701222**Also published as:**

 US3881020 (A1)
 NL7117571 (A)
 GB1333126 (A)
 DE2163538 (A1)
 BE777130 (A)

[Report a data error here](#)

Abstract not available for FR2118987

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

18

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①① N° de publication : 2.118.987
(A n'utiliser que pour
le classement et les
commandes de reproduction.)

②① N° d'enregistrement national : 71.45996
(A utiliser pour les paiements d'annuités,
les demandes de copies officielles et toutes
autres correspondances avec l'I.N.P.I.)

①③
DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION

1^{re} PUBLICATION

②② Date de dépôt 21 décembre 1971, à 16 h 49 mn.

④① Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — «Listes» n. 31 du 4-8-1972.

⑤① Classification internationale (Int. Cl.) A 61 k 21/00/C 07 c 103/00.

⑦① Déposant : Société dite : SUMITOMO CHEMICAL COMPANY LIMITED, résidant au Japon.

Titulaire : *Idem* ⑦①

⑦④ Mandataire : Simonnot, Rinuy, Santarelli.

⑤④ Procédé de préparation d'une suspension aqueuse de palmitate de chloramchénicol.

⑦② Invention de :

③③ ③② ③① Priorité conventionnelle : *Demande de brevet déposée au Japon le 22 décembre 1970,
n. 117.195/1970 au nom de la demanderesse.*

La présente invention concerne un procédé de préparation d'une suspension aqueuse non amère, contenant des cristaux de palmitate de chloramphénicol du type alpha, extrêmement fins et uniformes, doués d'une forte activité biologique.

5 L'invention concerne, plus particulièrement, un procédé de préparation d'une suspension aqueuse non amère contenant des cristaux de palmitate de chloramphénicol du type alpha, extrêmement fins et uniformes, procédé caractérisé par le fait qu'on chauffe
10 préalablement du palmitate de chloramphénicol jusqu'à son point de fusion, on mélange la masse fondue avec une solution aqueuse chaude contenant un ou plusieurs agents dispersifs, on fait refroidir la dispersion puis on la chauffe avec ou sans addition ultérieure d'une solution aqueuse contenant un ou plusieurs agents tensio-actifs.

15 Les agents dispersifs que l'on peut utiliser dans la présente invention peuvent être tous ceux que l'on utilise à des fins pharmaceutiques, par exemple l'alcool polyvinylique, la polyvinylpyrrolidone, l'hydroxypropylcellulose, le sel de sodium de la carboxyméthylcellulose, l'hydroxypropylméthyl-
20 cellulose, la gomme arabique, un polymère carboxyvinylique, les polyéthylène-glycols, le propylène-glycol, les esters d'acides gras du sorbitanne, les esters d'acides gras du polyoxyéthylènesorbitanne, ^{les} esters polyoxyéthyléniques d'acides gras, les dérivés polyoxyéthyléniques de l'huile de ricin,
25 les esters glycéryliques d'acides gras, les esters de saccharose d'acides gras, des sulfates d'alkyle, des sulfosuccinates dialkylques et des sarcosinates d'acides gras, etc.

Les agents tensio-actifs que l'on peut utiliser conformément à l'invention comprennent tous ceux que l'on utilise en
30 pharmacie, à savoir les esters de sorbitanne d'acides gras, les esters de polyoxyéthylènesorbitanne d'acides gras, les esters polyoxyéthyléniques d'acides gras, les dérivés polyoxyéthyléniques de l'huile de ricin, les esters glycéryliques d'acides gras, les esters de saccharose d'acides gras, des
35 sulfates d'alkyle, des sulfosuccinates de dialkyle et des sarcosinates d'acides gras.

Il est désirable que la formulation d'un produit antibiotique destiné à l'administration par voie orale soit une pré-

paration qui favorise l'absorption dans les voies gastro-intestinales en permettant d'atteindre rapidement une concentration voulue dans le sérum. Ainsi, dans le cas d'une préparation de palmitate de chloramphénicol, il est très important d'obtenir
5 une préparation renfermant le palmitate sous la forme de cristaux du type alpha, extrêmement fins et uniformes, doués de grande activité biologique.

Dans la suspension contenant du palmitate de chloramphénicol à l'état de cristaux du type alpha, fins et uniformes,
10 tous les cristaux sont si fins que la quantité d'additif requise pour disperser les particules en suspension pour une période prolongée de temps peut être très faible. En conséquence, on peut préparer une suspension non visqueuse, qu'il est très pratique d'utiliser.

15 Il est connu que le palmitate de chloramphénicol est sensiblement insoluble et qu'il n'a pas de goût amer. Toutefois, si l'on veut obtenir une préparation aqueuse, une amertume est due aux agents tensio-actifs qui solubilisent partiellement le palmitate. Par conséquent, il est désirable de préparer une
20 suspension n'ayant pas de goût amer, sans provoquer aucune solubilisation du palmitate de chloramphénicol par des agents tensio-actifs.

De plus, pour produire à l'échelle industrielle une préparation aqueuse de palmitate de chloramphénicol, il est
25 nécessaire, non seulement de tenir compte des facteurs indiqués ci-dessus, mais aussi de mettre au point un procédé qui ne requiert pas d'opérations compliquées.

Pour la préparation d'une suspension aqueuse de palmitate de chloramphénicol, plusieurs procédés ont été proposés
30 et sont décrits dans le brevet japonais N° 5798/1960, le brevet japonais N° 33676/1970, le brevet de la République Démocratique d'Allemagne N° 54685 (1966) et le brevet de la République Fédérale d'Allemagne N° 1 936 176 (1970).

Le brevet japonais N° 5798/1960/^{précité} décrit un procédé de
35 préparation de cristaux amorphes de palmitate de chloramphénicol par dissolution de ce composé à chaud dans un solvant hydrophile, puis refroidissement de la solution. Toutefois, ce procédé

requiert des opérations compliquées d'isolement des cristaux de palmitate de chloramphénicol, puis leur remise en suspension dans l'eau. De plus, les cristaux ne sont pas particulièrement fins, et une grande quantité d'additif est nécessaire pour
5 disperser les particules en suspension pendant une période prolongée de temps. Toutefois, l'utilisation d'une aussi grande quantité de l'additif confère une forte viscosité à la suspension, et elle est peu pratique à utiliser.

Conformément au procédé décrit dans le brevet japonais
10 N° 33676/1970, on mélange et on fait fondre du palmitate de chloramphénicol avec un agent tensio-actif, puis on disperse la masse fondue dans de l'eau pour obtenir de fins cristaux. Toutefois, lorsque le palmitate de chloramphénicol est mélangé et fondu avec un agent tensio-actif, il est partiellement solu-
15 bilisé et, par conséquent, la suspension devient parfois amère.

Le brevet de la République Démocratique d'Allemagne N° 54685 (1966) ^{précité} concerne un procédé dans lequel du palmitate de chloramphénicol est dissous dans un solvant hydrophile puis la solution est versée dans l'eau. Dans ce cas également,
20 l'opération est compliquée du fait que les cristaux de palmitate de chloramphénicol doivent être isolés puis remis en suspension dans l'eau.

Le brevet de la République Fédérale d'Allemagne N° 1 936 176 (1970) ^{précité} décrit un procédé dans lequel des cristaux
25 de palmitate de chloramphénicol, un agent tensio-actif ionogène et de l'eau sont chauffés pour former une émulsion, puis un sel minéral est ajouté pour former de fins cristaux du palmitate. Toutefois, dans ce procédé, on doit utiliser une grande quantité de l'agent tensio-actif ionogène, ce qui est probléma-
30 tique du point de vue de la toxicité. En outre, étant donné que l'agent tensio-actif perd sa tensio-activité au contact de l'acide gastrique, après l'administration par voie orale, les particules dispersées de palmitate de chloramphénicol risquent de s'agglomérer, ce qui réduit l'activité biologique.
35 De plus, dans ce cas également, la suspension préparée peut devenir amère.

On vient de découvrir un procédé de préparation d'une

suspension aqueuse non amère contenant des cristaux de palmitate de chloramphénicol du type alpha, extrêmement fins et uniformes, doués d'une grande activité biologique.

L'invention concerne, par conséquent, un procédé de
5 préparation d'une suspension aqueuse non amère contenant des cristaux de palmitate de chloramphénicol du type alpha, extrêmement fins et uniformes, qui n'ont pas pu être obtenus par l'un quelconque des procédés classiques, le procédé de l'invention étant caractérisé par le fait qu'on fait fondre préalablement du
10 palmitate de chloramphénicol seul, on mélange la masse fondue avec une solution aqueuse chaude contenant un ou plusieurs agents dispersifs de manière à préparer une dispersion dans laquelle de fines particules huileuses de palmitate de chloramphénicol sont dispersées, on fait refroidir la dispersion et on la chauffe
15 sans ou avec addition d'une solution aqueuse contenant un ou plusieurs agents tensio-actifs, de manière à transformer les particules dispersées de palmitate de chloramphénicol en cristaux du type alpha.

Conformément à la présente invention, on obtient des
20 cristaux du type alpha extrêmement fins et uniformes que l'on ne pourrait jamais obtenir par tout broyage mécanique ordinaire ou tout procédé classique et, en conséquence, non seulement l'activité biologique des cristaux de palmitate du type alpha devient bien plus forte, mais on peut aussi obtenir une disper-
25 sion de grande stabilité.

De plus, comparativement aux procédés connus de préparation d'une suspension aqueuse, après avoir obtenu une émulsion de palmitate de chloramphénicol fondu en présence d'un agent tensio-actif dans de l'eau chaude, on peut préparer par
30 la présente invention une suspension aqueuse n'ayant pas de goût amer et qui convient très bien pour l'administration par voie orale.

Comme conséquence des efforts consacrés à la recherche des conditions de préparation d'une suspension contenant des
35 cristaux du type alpha, très fins et de grosseur uniforme, on a découvert que lorsqu'on mélange préalablement du palmitate de chloramphénicol fondu seul avec une solution aqueuse chaude

contenant un ou plusieurs agents dispersifs et qu'on refroidit immédiatement le mélange, les particules dispersées du palmitate deviennent fines et amorphes, mais lorsqu'on chauffe la dispersion, les particules sont transformées en cristaux du type alpha dont la grosseur peut être aisément ajustée à toute dimension, conformément aux conditions réglées de chauffage. On a effectivement découvert que pour obtenir des cristaux du type alpha extrêmement fins et uniformes, il est très important de chauffer la dispersion immédiatement refroidie dans des conditions réglées de chauffage. On a en outre découvert que, dans certains cas, il est préférable d'effectuer le chauffage après l'addition d'agents tensio-actifs pour accélérer plus efficacement la transformation des particules de palmitate de chloramphénicol en cristaux du type alpha extrêmement fins et uniformes.

Dans le procédé de l'invention, la température de transition pour la formation des cristaux du type alpha est de préférence égale à 30-60°C, en raison du mode opératoire et de l'uniformité et de la grosseur des cristaux du type alpha. De plus, pour obtenir des cristaux du type alpha extrêmement fins et uniformes, il est très préférable de maintenir la température de la dispersion à 40-50°C.

Conformément à l'invention, les cristaux du type alpha sont extrêmement fins et uniformes et le diamètre des particules peut varier conformément aux conditions de chauffage dans le processus de transformation des particules de palmitate de chloramphénicol en cristaux du type alpha. Ainsi, il est possible d'obtenir de très fins cristaux de diamètre moyen, par exemple inférieur à 0,1 micron.

Dans la mise en oeuvre du procédé de la présente invention, du palmitate de chloramphénicol seul est tout d'abord chauffé jusqu'à son point de fusion, puis la masse fondue est mélangée avec une solution aqueuse chaude contenant des agents dispersifs, chauffée à une température supérieure à 60°C, de préférence près du point de fusion du palmitate. Dans ce procédé, la phase huileuse qui consiste en palmitate de chloramphénicol fondu peut être ajoutée à la phase aqueuse qui est une solution aqueuse con-

tenant les agents dispersifs, ou, inversement, la phase aqueuse contenant les agents dispersifs peut être ajoutée à la phase huileuse.

On peut utiliser efficacement, dans ce cas, un appareil
5 d'homogénéisation du type "Gaulin" (marque déposée) ou un appareil d'homogénéisation à ultra-sons pour rendre les particules huileuses dispersées plus fines et plus uniformes.

De plus, il est possible et préférable d'ajouter des agents de mise en suspension, des antiseptiques, des édulcorants
10 ou des parfums à une suspension aqueuse contenant des cristaux du type alpha très fins et uniformes obtenus au moyen du procédé de la présente invention, pour préparer un sirop qui n'a pas de goût amer et qui est préférable pour l'administration par voie orale.

15 A titre d'exemple illustrant le procédé de la présente invention, on fait d'abord fondre à 90-95°C ^{1 à 20 parties} de palmitate de chloramphénicol seul, et on l'ajoute à une solution préparée en dissolvant 0,05 à 10 parties d'un ou plusieurs agents dispersifs dans 70 à 99 parties d'eau chauffée à 90-95°C et on mélange
20 au moyen d'un agitateur convenable. Le mélange résultant est ensuite dispersé par traitement avec un appareil d'homogénéisation de grande efficacité, par exemple du type "Gaulin". Immédiatement après, la dispersion est refroidie à la température normale ou la température ambiante. Ensuite, la dispersion
25 est chauffée avec ou sans addition de 0,05 à 10 parties d'un ou plusieurs agents tensio-actifs qui peuvent être dissous dans l'eau, de manière à représenter au total 1 à 10 parties, sous agitation pendant 1 à 3 heures à 40-50°C. La dispersion chaude résultante est refroidie à la température normale pour préparer
30 une suspension aqueuse non amère contenant des cristaux de palmitate de chloramphénicol du type alpha, très fins et uniformes.

On peut faire varier les proportions de palmitate de chloramphénicol, d'additifs et d'eau dans les gammes mentionnées
35 ci-dessus, conformément à la concentration désirée en palmitate dans la solution aqueuse finale.

L'agent dispersif mentionné ci-dessus peut être l'un

quelconque de ceux que l'on utilise en pharmacie, mais il s'agit, de préférence, d'alcool polyvinylique, de polyvinylpyrrolidone, d'hydroxypropylcellulose, de sel de sodium de la carboxyméthylcellulose, d'hydroxypropylméthylcellulose, de gomme arabique ou
5 d'un polymère carboxyvinylique pour la préparation de la suspension convenable sans goût amer.

Les résultats de la détermination des taux d'hydrolyse enzymatiques in vitro et des concentrations de chloramphénicol dans le sérum après administration à des rats, de la suspension
10 aqueuse (exemple 1) contenant de fins cristaux de palmitate de chloramphénicol du type alpha obtenus conformément à l'invention, sont donnés sur les figures 1 et 2. Ces figures reproduisent également des résultats obtenus à titre comparatif en utilisant une suspension de la même formule, excepté qu'elle
15 contient d'assez gros cristaux de palmitate du type alpha. Sur les figures 1 et 2, un point entouré d'un cercle représente les valeurs correspondant aux fins cristaux obtenus conformément à l'invention, tandis qu'un simple cercle correspond aux grands cristaux obtenus au moyen du procédé connu. Il ressort de ces
20 graphiques que les valeurs du taux d'hydrolyse enzymatique in vitro, pour les fins cristaux du type alpha conformes à l'invention, sont 1,5 à 2 fois aussi fortes que les valeurs correspondant aux grands cristaux du type alpha obtenus par le procédé connu. De plus, en ce qui concerne la concentration
25 maximale dans le sérum chez les rats, les fins cristaux du type alpha sont deux à trois fois aussi concentrés que les grands cristaux du type alpha et la quantité totale absorbée dans les voies gastro-intestinales est évidemment plus forte. Ceci démontre la plus grande activité antibiotique des fins
30 cristaux du type alpha dans le corps humain.

Sur les figures 1 et 2, on a porté en ordonnées le taux d'hydrolyse enzymatique du palmitate de chloramphénicol in vitro et respectivement la concentration ($\mu\text{g/ml}$) en chloramphénicol dans le sérum et en abscisses, les temps en heures.

5 1. Echantillons :

(1) Suspension contenant des cristaux du type alpha (moins de 0,1 micron) de palmitate de chloramphénicol obtenus dans l'exemple 1.

10 (2) Suspension contenant des cristaux du type alpha (supérieurs à 1 micron) de palmitate de chloramphénicol, obtenus en dissolvant du palmitate de chloramphénicol dans de l'alcool, en versant la solution dans de l'eau en isolant les cristaux et en les remettant en suspension dans un véhicule de même formule que dans l'exemple 1.

15 2. Méthodes expérimentales :

(1) Détermination du taux d'hydrolyse enzymatique in vitro.

Une suspension aqueuse contenant du palmitate de chloramphénicol (équivalent à environ 30 mg de chloramphénicol) est ajoutée à 150 ml de liquide intestinal reconstitué ("Japan Pharmacopoeia" VII) (avec addition de 0,5 % d'extrait sec de bile de boeuf), le mélange étant agité continuellement par secousses dans un bain thermostatique à 37°C, puis le chloramphénicol libre dans le liquide est dosé quantitativement à divers instants après l'agitation par secousses, par la méthode d'absorption des rayons ultraviolets, et on calcule le taux d'hydrolyse.

(2) Détermination de la concentration dans le sérum de rats.

30 On administre par voie orale une suspension aqueuse de palmitate de chloramphénicol (équivalent à 300 mg de chloramphénicol/kg de rat) à des rats mâles de la race Wistar (3 rats par groupe) pesant environ 200 g, et on détermine quantitativement par micro-analyse la quantité de chloramphénicol libre dans le sang, à divers instants après l'administration du médicament.

L'invention est illustrée par les exemples suivants,

donnés à titre non limitatif, dans lesquels toutes les parties sont exprimées en poids.

Exemple 1

- On fait fondre préalablement à 90-95°C, 11 parties
- 5 de palmitate de chloramphénicol seul, et on ajoute la masse fondue à une solution préparée en dissolvant 4 parties d'alcool polyvinylique dans 75 parties d'eau à la même température que ci-dessus. On agite grossièrement le mélange au moyen d'un mélangeur homogénéiseur TK (fabriqué par la firme Tokushu Kika
- 10 Kogyo K.K.) et on traite ensuite la dispersion résultante sous une pression de 210 à 245 kg/cm² en utilisant un homogénéiseur "Gaulin" pour préparer une dispersion contenant des particules très fines et uniformes de palmitate de chloramphénicol.
- On refroidit immédiatement cette dispersion à la température
- 15 normale avec de l'eau froide. On ajoute ensuite à la dispersion une solution préparée en dissolvant une partie de mono-oléate de polyoxyéthylènesorbitanne dans 9 parties d'eau et on agite le mélange pendant deux heures à 40-45°C puis on le refroidit à la température normale pour préparer une suspension
- 20 aqueuse non amère de cristaux du type alpha (inférieurs à 0,1 micron) de palmitate de chloramphénicol. Par ailleurs, on prépare une solution en dissolvant 60 parties de saccharose, 50 parties d'une solution de D-sorbitol, 0,5 partie de sel de sodium de carboxyméthylcellulose et une quantité
- 25 convenable d'un antiseptique, d'un agent anti-mousse et d'un parfum dans 20 parties d'eau, puis on mélange uniformément les ingrédients avec la suspension aqueuse de palmitate indiquée ci-dessus, pour préparer un sirop n'ayant pas de goût amer.

Exemple 2

- 30 On fait fondre préalablement à 90-95°C, 11 parties de palmitate de chloramphénicol seul et on ajoute la masse fondue à une solution préparée en dissolvant 5 parties de mono-oléate de polyoxyéthylènesorbitanne dans 74 parties d'eau à la même température. On traite le mélange pour former
- 35 une dispersion de la même manière que dans l'exemple 1 et on refroidit à 10°C la dispersion résultante. On chauffe cette dispersion à 45-50°C et on l'agite pendant une heure puis on

la refroidit à la température normale pour préparer une suspension aqueuse, sans goût amer, de cristaux du type alpha (inférieurs à 0,1 micron) de palmitate de chloramphénicol.

Exemple 3

- 5 On fait fondre préalablement à 90-95°C, 11 parties de palmitate de chloramphénicol seul et on ajoute la masse fondue à une solution préparée en dissolvant une partie de mono-oléate de polyoxyéthylènesorbitane et 0,5 partie d'ester d'acide gras de saccharose (HLB 15,0) dans 77,5 parties d'eau à la
10 même température. On transforme le mélange en une dispersion uniforme en utilisant un homogénéiseur à ultra-sons (fabriqué par la firme Choompa Kogyo K.K.) et on refroidit la dispersion résultante à la température normale. On chauffe ensuite la dispersion refroidie à 40-45°C et on l'agite pendant deux heures,
15 puis on la refroidit à la température normale pour préparer une suspension aqueuse de cristaux du type alpha (inférieurs à 0,1 micron) de palmitate de chloramphénicol sans goût amer.

Exemple 4

- 20 On fait fondre préalablement à 90-95°C, 11 parties de palmitate de chloramphénicol seul, et on ajoute la masse fondue à une solution préparée en dissolvant 2 parties d'alcool polyvinylique et 2 parties de polyvinylpyrrolidone dans 75 parties d'eau à la même température. On transforme le mélange en une
25 dispersion de la même manière que dans l'exemple 1 et on refroidit immédiatement à la température ambiante la dispersion résultante. On chauffe cette dispersion à 40-45°C pendant 2 heures sous agitation pour préparer une suspension aqueuse sans goût amer de cristaux du type alpha (inférieurs à 0,1 mi-
30 cron) de palmitate de chloramphénicol.

Exemple 5

- On fait fondre préalablement à 90-95°C, 5,5 parties de palmitate de chloramphénicol seul et on ajoute à la masse fondue une solution préparée en dissolvant deux parties de
35 monostéarate de polyoxyéthylène et 5 parties de polyéthylène-glycol 400 dans 87,5 parties d'eau à la même température. On traite le mélange pour former une dispersion de la même manière que dans l'exemple 1 et on refroidit à la température normale

la dispersion résultante. On chauffe cette dispersion et on l'agite pendant deux heures à 40-45°C pour préparer une suspension aqueuse sans goût amer de cristaux du type alpha (inférieurs à 0,1 micron) de palmitate de chloramphénicol.

5 Exemple 6

On fait fondre préalablement à 90-95°C, 11 parties de palmitate de chloramphénicol seul et on ajoute la masse fondue à une solution préparée en dissolvant deux parties d'alcool polyvinylique dans 75 parties d'eau à la même température. On transforme le mélange en une dispersion de la même manière que dans l'exemple 1 et on refroidit immédiatement à la température ambiante la dispersion résultante. On ajoute une solution préparée en dissolvant une partie de mono-oléate de polyoxyéthylènesorbitanne / ^{dans} 9 parties d'eau à la dispersion et on chauffe le mélange sous agitation pour préparer une suspension ^{aqueuse} / non amère de cristaux du type alpha de palmitate de chloramphénicol de diverses dimensions indiquées ci-après, conformément à la température et au temps de chauffage :

	Température (°C)	Temps (heures)	Diamètre moyen des particules (microns)
20	40 - 45	<div> <div></div> <div>1</div> <div>2</div> <div>3</div> </div>	<div> <div>0,06</div> <div>0,07</div> <div>0,08</div> </div>
25	45 - 50	<div> <div></div> <div>1</div> <div>2</div> <div>3</div> </div>	<div> <div>0,07</div> <div>0,08</div> <div>0,09</div> </div>
30	50 - 55	<div> <div></div> <div>1</div> <div>2</div> <div>3</div> </div>	<div> <div>0,11</div> <div>0,12</div> <div>0,13</div> </div>
	55 - 60	<div> <div></div> <div>1</div> <div>2</div> <div>3</div> </div>	<div> <div>0,16</div> <div>0,18</div> <div>0,19</div> </div>

Exemple 7

On fait fondre préalablement à 90-95°C, 11 parties de palmitate de chloramphénicol seul et on ajoute la masse fondue à une solution préparée en dissolvant 4 parties d'hydroxy-
5 propylcellulose dans 75 parties d'eau à la même température. On transforme le mélange en une dispersion de la même manière que dans l'exemple 1 et on refroidit immédiatement à la température ambiante la dispersion résultante. On ajoute à la dispersion une solution préparée en dissolvant une partie de mono-oléate de
10 polyoxyéthylènesorbitanne^{et} / 0,5 partie d'ester d'acide gras de saccharose (HLS 15,0) dans 8,5 parties d'eau à la même température et on agite le mélange pendant deux heures à 40-45°C, puis on le refroidit à la température normale pour préparer une suspension aqueuse sans goût amer de cristaux du type alpha
15 (inférieurs à 0,1 micron) de palmitate de chloramphénicol.

REVENDEICATIONS

1. Procédé de préparation d'une suspension aqueuse de palmitate de chloramphénicol, caractérisé par le fait qu'on fait fondre préalablement du palmitate de chloramphénicol seul,
5 on mélange la masse fondue avec une solution aqueuse chaude contenant un ou plusieurs agents dispersifs, on refroidit la dispersion puis on la chauffe pour préparer une suspension aqueuse sans goût amer contenant des cristaux extrêmement fins et uniformes, du type alpha, de palmitate de chloramphé-
10 nicol, doués d'une grande activité biologique.

2. Procédé de préparation d'une suspension aqueuse de palmitate de chloramphénicol, caractérisé par le fait qu'on fait fondre préalablement du palmitate de chloramphénicol seul, on mélange la masse fondue avec une solution aqueuse chaude
15 contenant un ou plusieurs agents dispersifs, on refroidit la dispersion, on ajoute une solution aqueuse contenant un ou plusieurs agents tensio-actifs à la dispersion, puis on chauffe le mélange pour préparer une suspension aqueuse sans goût amer contenant des cristaux extrêmement fins et uniformes,
20 du type alpha, de palmitate de chloramphénicol doués d'une grande activité biologique.

3. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé par le fait qu'on fait tout d'abord fondre à 90-95°C/du palmi-
tate de chloramphénicol seul, on ajoute la masse fondue à
25 une solution préparée en dissolvant 0,05 à 10 parties d'un ou plusieurs agents dispersifs dans 70-99 parties d'eau chauffée à 90-95°C, on refroidit la dispersion résultante à la température normale ou la température ambiante, puis on chauffe à 40-50°C la dispersion refroidie.

30 4. Procédé suivant la revendication 3, caractérisé par le fait qu'avant le chauffage final, on ajoute à la dispersion 0,05 à 10 parties d'un ou plusieurs agents tensio-actifs qui peuvent être dissous dans l'eau de manière à représenter un total de 1 à 10 parties.

35 5. Suspension aqueuse sans goût amer, caractérisée par le fait qu'elle contient des cristaux extrêmement fins et

71 45996

14

2118987

uniformes du type alpha de palmitate de chloramphénicol doués de grande activité biologique, obtenus notamment au moyen d'un procédé conforme à l'une quelconque des revendications 1 à 4.

6. Suspension aqueuse sans goût amer suivant la
- 5 revendication 5, caractérisée par le fait que le diamètre moyen des particules des cristaux du type alpha de palmitate de chloramphénicol est au maximum égal à 0,1 micron.

7. Un médicament conforme à l'une des revendications 5 et 6.

71 45996

PL: UNIQUE

2118987

